

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **20 MARS 1997**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef de Division

Yves CAMPENON

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

29 MARS 1996

9604208

LT

29 MARS 1996

1

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet LAVOIX

2, place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS Cedex 09

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

n° du pouvoir permanent

références du correspondant

téléphone

BFF 96/158

16148749222

Établissement du rapport de recherche

☐ diffère

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Association insecticide contre les puces des mammifères, notamment
des chiens et chats.

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

RHONE MERIEUX
Société Anonyme

Forme juridique

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

17 Rue Bourgelat
69002 LYON

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

SIGNATURE DU DÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

Mandataire Alain COLOMBET
CPI n° 95/0306

J. GIRAUD

[Signature]

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : (1) 42 94 52 52 - Télécopie : (1) 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

96 04 208

TITRE DE L'INVENTION : Association insecticide contre les puces des
mammifères, notamment des chiens et chats.

LE (S) SOUSSIGNÉ (S)

RHONE MERIEUX

17 rue Bourgelat 69002 LYON FRANCE

DÉSIGNE (NT) EN TANT QU'INVENTEUR (S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Philippe JEANNIN

104, chemin de la Peyrette

31170 TOURNEFEUILLE FRANCE

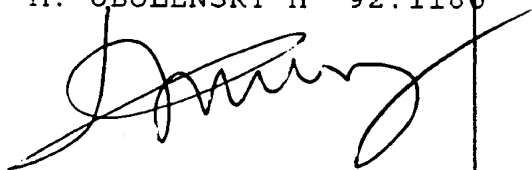
NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 5 Juin 1996

CABINET LAVOIX

M. OBOLENSKY n° 92.1186





DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDI- CATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
2, 15				14-8-96	6 SEP. 1996 VM

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

La présente invention a trait à un perfectionnement des procédés de lutte contre les puces des mammifères et notamment des chiens et des chats. Elle a trait également à une nouvelle composition pour cet usage, sur la base d'une combinaison associant de façon synergique des parasitocides déjà connus. Elle a enfin trait à l'utilistion de tels parasitocides déjà connus pour la préparation d'une telle composition.

Une nouvelle fammille d'insecticides à base de 1-N-arylpyrazoles a été décrite dans les brevets EP-A-295 217 et EP-A352 944. Les composés des familles définis dans ces brevets sont extrêmement actifs et l'un de ces composés

1-(2,6-Cl₂ 4-CF₃ phényl]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil, s'est avéré particulièrement efficace non seulement contre les parasites de culture mais également contre les ectoparasites des mammifères et notamment, mais non exclusivement, les puces, les tiques, les mouches et les myases.

On connaît déjà, par exemple, par le brevet US-A-5 439 924, des composés à effet ovicide et/ou larvicide pour les stades immatures de divers ectoparasites. Parmi ces composé (IGR) figurent des composés régulateurs de croissance des insectes agissant soit en bloquant le développement des stades immatures (oeufs et larves) en stades adultes, soit en inhibant la synthèse de la chitine.

L'invention se propose de perfectionner les procédés de lutte contre les puces chez les petits mammifères, et notamment les chiens et les chats.

L'invention a notamment pour objectif d'utiliser des parasitocides déjà connus pour préparer une composition extrêmement active contre les puces de

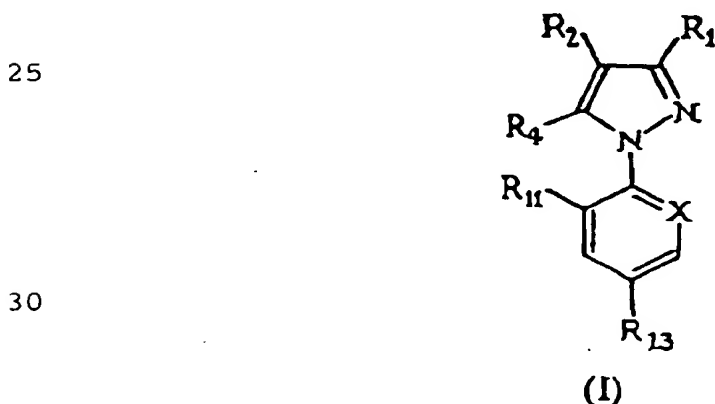
ces animaux.

Enfin, l'invention a pour objectif une nouvelle composition ainsi préparée et destinée notamment à lutter contre les puces.

5 Par puce au sens de la présente invention, on entend toutes les espèces de puces parasites habituelles ou accidentelles de l'ordre des siphonaptères, et notamment les espèces Cténocephalides, notamment felis et canis, les puces des rats (*Xenopsylla cheopis*) et de
10 l'homme (*Pulex irritans*).

La très grande efficacité du procédé et de la composition selon l'invention sous-entend non seulement une grande efficacité instantanée mais également une efficacité de très longue durée après le traitement de
15 l'animal.

L'invention a pour objet un procédé de lutte contre les puces des petits mammifères, et notamment les chiens et les chats, caractérisé en ce que l'on traite l'animal par dépôt cutané, de préférence localisé sur une
20 faible surface (en anglais spot-on), en doses et proportions efficacement parasitocides, d'une part d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I),



dans laquelle :

35 R_1 est CN ou méthyle
 R_2 est $S(O)_n R_3$

R_3 est alkyle ou haloalkyle

R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, alkyle, haloalkyle ou OR_8 ou un radical $-N=C(R_9)$ (R_{10})

5 R_5 et R_6 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, $C(O)$ alkyle, $S(O)_r-CF_3$; où R_5 et R_6 peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre

10 R_7 représente un radical alkyle ou haloalkyle

R_8 représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène

R_9 représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène

15 R_{10} représente un groupe phényl ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, S-alkyle, cyano, ou alkyle

20 R_{11} et R_{12} représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène

R_{13} représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5

m , n , q , r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2

25 X représente un atome d'azote trivalent ou un radical $C-R_{12}$, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique

sous réserve que, lorsque R_1 est méthyle, alors R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et X est N,

30 et d'autre part, d'au moins un composé (B), de type IGR (régulateur de croissance d'insectes).

Une classe préférée de composés de formule (I) est constituée par les composés tels que R_1 est CN, R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} et R_{12} sont indépendam-

ment l'un de l'autre un atome d'halogène, et R_{13} est haloalkyle.

Un composé de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le 1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃phényl]-3-CN 4-[SO-CF₃] 5-NH₂ pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil.

Parmi les composés (B) on peut citer notamment les composés mimant les hormones juvéniles, notamment :

10 azadirachtin - Agridyne
diofenolan (Ciba Geigy)
fenoxycarb (Ciba Geigy)
hydroprene (Sandoz)
kinoprene (Sandoz)
15 methoprene (Sandoz)
pyriproxyfene (Sumitomo/Mgk)
tetrahydroazadirachtin (Agridyne)
et le 4-chloro-2-(2-chloro-2-méthylpropyl)-5-(6-iodo-3-pyridylméthoxy)pyridizine-3(2H)-one
20 et les inhibiteurs de la synthèse de la chitine, notamment :

chlorfluazuron (Ishihara Sangyo)
cyromazine (Ciba Geigy)
diflubenzuron (Solvay Duphar)
25 fluazuron (Ciba Geigy)
flucycloxuron (Solvay Duphar)
flufenoxuron (Cyanamid)
hexaflumuron (Dow Elanco)
lufenuron (Ciba Geigy)
30 tebufenozide (Rohm & Haas)
teflubenzuron (Cyanamid)
triflumuron (Bayer)

ces composés étant définis par leur dénomination commune internationale (The Pesticide Manual, 10th edition, 1994, Ed. Clive Tomlin, Grande-Bretagne).

On peut citer, également comme inhibiteurs de
synthèse de la chitine des composés tels que le 1-(2,6-
difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl-
urée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-
5 tétrafluoroéthoxy)phénylurée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-
3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)phénylurée.

Les composés (B) préférés sont les méthoprè-
nes, pyriproxyphènes, hydroprène, cyromazine, lufénuron,
et le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluoro-
10 méthyl)phénylurée.

On préfère que l'administration des deux
types de composés soit concomitante et de préférence
simultanée.

On préfère que le traitement selon l'inven-
15 tion soit mis en oeuvre tous les deux ou, de préférence,
trois mois chez le chien et le chat.

De préférence, le traitement est conduit de
façon à administrer à l'animal une dose de 0,1 à 40 et
notamment de 1 à 20 mg/kg pour le dérivé (A) et une dose
20 de 0,1 à 40, notamment 1 à 30 mg/kg pour le composé (B).

Les doses préférées sont de 5 à 15 mg/kg pour
le composé (A) et de 0,5 à 15 mg/kg pour les composés (B)
préférés, ou 10 à 20 mg/kg pour les autres composés (B).

Dans un autre mode de mise en oeuvre du
procédé selon l'invention, l'application des composés (A)
25 et (B) peut être distincte et séparée dans le temps. On
préfère alors alterner les applications avec un inter-
valle, par exemple, de un mois entre deux applications,
la première application étant faite, de préférence, avec
30 le composé (A).

On comprend que les valeurs de dose qui sont
ainsi indiquées, sont des valeurs moyennes qui peuvent
varier dans une large mesure, du fait que, dans la
pratique, une formulation ayant des dosages définis en
35 composé (A) de dérivé de type 1-N-phénylpyrazole et en

composé (B) sera administrée à des animaux ayant des poids relativement différents. En conséquence, les doses réellement appliquées se trouvent souvent inférieures ou supérieures d'un facteur pour atteindre 2, 3 ou 4 par rapport à la dose préférée, sans entraîner de risque toxique pour l'animal en cas de surdosage, et tout en conservant une efficacité réelle, éventuellement de moindre durée, en cas de sous-dosage.

L'invention a également pour objet une composition, notamment pour la lutte contre les puces chez les petits mammifères, caractérisée en ce qu'elle comporte d'une part au moins un composé (A) de formule (I) telle que définie ci-dessus, et d'autre part, au moins un composé (B) défini ci-dessus, en doses et proportions ayant une efficacité parasiticide pour la puce, dans un véhicule fluide acceptable pour l'animal et convenable pour une application cutanée, de préférence localisée sur une faible surface.

Une classe préférée de composés de formule (I) est constituée par les composés tels que R_1 est CN, R_3 est haloalkyle, R_4 est HN_2 , et R_{13} est haloalkyle.

Un composé de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le 1-[2,6- Cl_2 4- CF_3 phényl]3-CN 4-[SO- CF_3]5- NH_2 pyrazole.

La préparation de composés de formule (I) peut être faite selon l'un ou l'autre des procédés décrits dans les demandes de brevet WO-A-87/3781, 93/6089, 94/21606 ou européenne EP-A-0 295 117, ou tout autre procédé relevant de la compétence de l'homme du métier spécialiste de synthèse chimique.

Parmi les composés de type IGR énumérés plus haut, on préfère les méthoprènes, les pyriproxifènes, l'hydroprène, la cyromazine, le lufénuron, et le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)-urée.

Les proportions, en poids, de composés de formule (I) et de composé (B) sont, de préférence comprises entre 80/20 et 20/80.

5 Le véhicule fluide peut être simple ou complexe et il est adapté à la voie et au mode d'administration choisi.

Les compositions pour application ponctuelle peuvent avantageusement comprendre :

10 b) un inhibiteur de cristallisation, notamment présent à raison de 1 à 20 % (P/V), de préférence de 5 à 15 %, cet inhibiteur répondant au test selon lequel :

15 0,3 ml d'une solution A comprenant 10 % (P/V) du composé de formule (I) dans le solvant défini sous c) ci-après, ainsi que 10 % de cet inhibiteur, sont déposés sur une lame de verre à 20°C pendant 24 heures, à la suite de quoi on observe à l'oeil nu peu ou pas de cristaux, notamment moins de 10 cristaux, de préférence 0 cristaux, sur la lame de verre,

20 c) un solvant organique ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 35, de préférence entre 20 et 30, la teneur de ce solvant c) dans la composition globale représentant de préférence le complément à 100 % de la composition,

25 d) un cosolvant organique ayant un point d'ébullition inférieur à 100°C, de préférence inférieur à 80°C et ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 40, de préférence entre 20 et 30 ; ce cosolvant peut avantageusement être présent dans la composition
30 selon un ratio poids/poids (P/P) de d)/c) compris entre 1/15 et 1/2. Le solvant est volatil afin de servir notamment de promoteur de séchage et est miscible à l'eau et/ou au solvant c).

35 Quoique ceci ne soit pas préféré, la composition pour application ponctuelle peut éventuellement

comprendre de l'eau, notamment à raison de 0 à 30 % (volume par volume V/V), en particulier de 0 à 5 %.

La composition à application ponctuelle peut aussi comprendre un agent antioxydant destiné à inhiber l'oxydation à l'air, cet agent étant notamment présent à raison de 0,005 à 1 % (P/V), de préférence de 0,01 à 0,05 %.

Les compositions selon l'invention destinées à des animaux de compagnie notamment chiens et chats, sont généralement appliquées par dépôt cutané (en anglais "spot on" ou "pour on") ; il s'agit généralement d'une application localisée sur une zone de surface inférieure à 10 cm², notamment comprise entre 5 et 10 cm², en particulier en deux points et de préférence localisée entre les épaules de l'animal. Après dépôt, la composition diffuse, notamment sur tout le corps de l'animal, puis sèche, sans cristalliser ni modifier l'aspect (notamment absence de tout dépôt blanchâtre ou d'aspect poussiéreux) ni le toucher du pelage.

Les compositions à application ponctuelle selon l'invention sont particulièrement avantageuses par leur efficacité, leur rapidité d'action, ainsi que par l'aspect agréable du poil des animaux après application et séchage.

Comme solvant organique c) utilisable dans l'invention on peut citer en particulier : l'acétone, l'acétonitrile, l'alcool benzylique, le butyldiglycol, le diméthylacétamide, le diméthylformamide, l'éther n-butylique du dipropylèneglycol, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol, l'éthylèneglycol monoéthyl-éther, l'éthylèneglycol monométhyléther, le monométhylacétamide, le monométhyléther de dipropylène glycol, les polyoxyéthylèneglycols liquides, le propylèneglycol, la 2-pyrrolidone, notamment la N-méthyl pyrrolidone, le monoéthyléther de diéthylèneglycol, l'éthylèneglycol, le

diéthyphtalate, ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Comme inhibiteur de cristallisation b) utilisable dans l'invention, on peut citer en particulier :

5 - la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les
10 esters de sorbitane polyoxyéthylénés ; la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique,

- les tensioactifs anioniques tels que les stéarates alcalins, notamment de sodium, de potassium ou d'ammonium ; le stéarate de calcium ; le stéarate de
15 triéthanolamine ; l'abiétate de sodium ; les sulfates d'alkyle, notamment le laurylsulfate de sodium et le cétylsulfate de sodium ; le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium ; les acides gras, notamment ceux dérivés de l'huile de coprah,

20 - les tensioactifs cationiques tels que les sels d'ammonium quaternaires hydrosolubles de formule $N^+R'R''R'''Y^-$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés, et Y^- est un anion d'un d'acide fort tel que les anions
25 halogénure, sulfate et sulfonates ; le bromure de cétyltriméthylammonium fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

- les sels d'amine de formule $N^+R'R''R'''$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés ; le chlorhydrate d'octadécyl-
30 amine fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

- les tensioactifs non ioniques tels que les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, en
35 particulier Polysorbate 80, les éthers d'alkyle

polyoxyéthylénés ; le stéarate de polyéthylèneglycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters de polyglycérol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,

- les tensioactifs amphotères tels que les composés lauryle substitués de la betaïne, ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Comme cosolvant d), on peut citer en particulier : l'éthanol absolu, l'isopropanol, le méthanol.

Comme agent antioxydant, on utilise notamment les agents classiques tels que : butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, acide ascorbique, métabisulfite de sodium, gallate de propyle, thiosulfate de sodium, mélange d'au plus deux d'entre eux.

Les compositions pour application ponctuelle selon l'invention se préparent habituellement par simple mélange des constituants tels que précédemment définis ; de manière avantageuse, on commence par mélanger la matière active dans le solvant principal, et on ajoute ensuite les autres ingrédients ou adjuvants.

Le volume appliqué peut être de l'ordre de 0,3 à 1 ml, de préférence de l'ordre de 0,5 ml pour le chat, et de l'ordre de 0,3 à 3 ml pour le chien, en fonction du poids de l'animal.

De façon particulièrement préférée, la composition selon l'invention peut se présenter sous forme de solution, suspension ou émulsion concentrée pour une application ponctuelle sur une petite zone cutanée de l'animal, généralement entre les deux épaules (solution de type spot-on). De façon nettement moins préférée on peut prévoir des formes de solution ou suspension à pulvériser, de solution, suspension ou émulsion à déverser ou répandre sur l'animal (solution de type pour-on), d'huile, de crème, de pommade ou tout autre formula-

tion fluide pour administration topique.

De façon avantageuse la composition prête à l'emploi est dosée de 0,1 à 40 mg/kg de composé (A) de formule (I) et 0,1 à 40 mg/kg de composé (B).

5 De préférence une formulation dosée, prête à l'emploi, notamment pour application ponctuelle (spot-on) contient 1 à 20 mg/kg, de préférence 2 à 10 mg/kg de composé (A), notamment le fipronil, et de 1 à 30 mg/kg, de préférence 2 à 10 mg/kg, de composé préféré (B) ou 10
10 à 20 mg/kg d'autre composé (B).

De façon avantageuse, on peut prévoir des compositions prêtes à l'emploi, dosées pour des animaux de 1-10, 10-20, 20-40 kg, respectivement.

Dans une autre forme de réalisation, prévue
15 pour une application séparée dans le temps on peut réaliser une composition sous forme d'ensemble (kit) réunissant séparément dans un même emballage une composition contenant un composé de formule (I), notamment le fipronil et une composition contenant le composé (B) de
20 préférence le pyriproxyphène, chacune des compositions comportant un véhicule permettant son application cutanée.

De préférence, chacune des deux compositions est prévue pour une application locale ponctuelle (spot-on), et, de préférence, un récipient contenant juste la
25 dose nécessaire est prévu pour chaque application.

Ainsi, par exemple un ensemble peut contenir, dans un emballage, trois récipients contenant chacun une dose unique de composition de composé (A) et trois
30 récipients contenant chacun une dose unique de composition de composé (B), les récipients (A) se distinguant des récipients (B) par des marquages, des formes ou des couleurs, ainsi qu'une notice spécifiant que les récipients (A) et (B) doivent être utilisés en alternance
35 avec intervalle, par exemple, d'un mois, et en commen-

gant, par exemple, par un récipient (A).

Les compositions selon l'invention, notamment à application ponctuelle, se sont révélées extrêmement efficaces pour le traitement de très longue durée des
5 puces des mammifères et notamment de petits mammifères tels que chiens et chats.

La découverte que le composé (A), tel que le fipronil, se dissout dans le sébum pour recouvrir tout l'animal et se concentre dans les glandes sébacées, d'où
10 il est relargué progressivement pendant une très longue durée, est une explication plausible de cette efficacité durable pour ces compositions, et pourrait peut être aussi expliquer l'action durable du composé (B) associé.

Elles présentent également une efficacité
15 certaine contre d'autres insectes parasites et notamment les tiques et l'on comprend que l'on peut étendre l'application de la composition selon l'invention au traitement d'ectoparasites, voire d'endoparasites pour lesquels la composition s'avère présenter une utilité
20 réelle et susceptible d'être pratiquement obtenue, selon les critères de l'art vétérinaire.

Ainsi, par exemple, une composition à base de fipronil et de fluazuron peut également être utilisée, notamment contre les tiques.

25 Le cas échéant, la composition selon l'invention peut encore comprendre un autre insecticide, et notamment l'imidaclopride.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé (A) de formule (I) et d'au
30 moins un composé (B) de type IGR, tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'une composition telle que définie ci-dessus.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description
35 suivante, faite à titre d'exemple non limitatif.

L'exemple de préparation de composition qui suit comporte, comme composé (A) de formule (I), le composé dénommé fipronil.

5 A titre d'exemple pour préparer une composition à application cutanée locale selon l'invention on peut avantageusement mélanger les composants suivants :
a1 - composé (B) à raison de 1 à 20 % (pourcentage en poids par volume P/V)
a2 - composé (A) de formule (I), à raison de 1 à 20 % ,
10 de préférence 5 à 15 % (pourcentage en poids par volume (PV)).

 A titre d'exemple les compositions selon l'invention comprennent les concentrations suivantes (P/V) de composés (A) et (B) dans un milieu liquide
15 comprenant un représentant de chacun des composants b, c, d. Le volume total est de 1 ml.

Exemple 1

 fipronil 10 %
20 pyriproxyphène 5 %

Exemple 2

 fipronil 5 %
25 pyriproxyphène 5 %

Exemple 3

 fipronil 5 %
30 pyriproxyphène 20 %

Exemple 4

 fipronil 10 %
 méthoprène 30 %

Exemple 5

35 fipronil 10 %

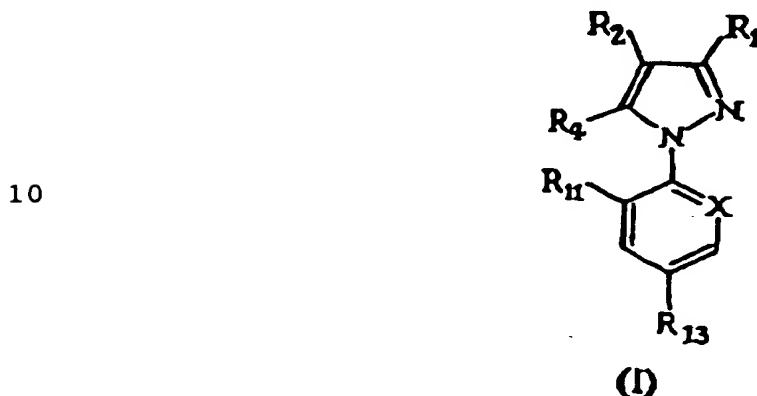
1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)phénylurée 5 %.

Des chats sont infestés avec 100 puces chacun, puis réinfestés tous les 10 jours. Simultanément
5 à la première manifestation ils reçoivent une application cutanée locale, à raison de 0,1 ml/kg de la composition selon l'exemple 1. Deux mois après le traitement et dix
10 jours après la dernière infestation, aucune puce n'est détectée et les oeufs collectés se sont révélés non viables.

Les chiens traités selon le même protocole par des compositions selon les exemples 1 et 2 montrent la même efficacité de traitement deux mois après l'application de la composition.

REVENDICATIONS

1. Composition contre les puces des petits mammifères, et notamment les chiens et les chats, caractérisée en ce qu'elle comporte, d'une part, au moins
5 un composé (A) appartenant à la formule (I),



15 dans laquelle :

- R_1 est CN ou méthyle ;
 R_2 est $S(O)_n R_3$;
 R_3 est alkyle ou haloalkyle ;
 20 R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical $NR_5 R_6$, $S(O)_n R_7$, $C(O)R_7$, alkyle, haloalkyle ou OR_8 ou un radical $-N=C(R_9) (R_{10})$;
 R_5 et R_6 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, $C(O)$ alkyle,
 25 $S(O)_r - CF_3$; où R_5 et R_6 peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre ;
 R_7 représente un radical alkyle ou haloalkyle ;
 30 R_8 représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène ;
 R_9 représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène ;
 R_{10} représente un groupe phényl ou hétéroaryle
 35 éventuellement substitué par un ou plusieurs atome

d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, S-alkyle, cyano, ou alkyle ;

R_{11} et R_{12} représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

5 R_{13} représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

m , n , q , r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

10 X représente un atome d'azote trivalent ou un radical $C-R_{12}$, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique

sous réserve que, lorsque R_1 est méthyle, alors R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et X est N,

15 et d'autre part, au moins un composé ovicide (B), de type IGR régulateur de croissance d'insectes, dans un véhicule fluide acceptable pour l'animal et convenable pour une application cutanée.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le composé de formule (I) est tel que R_1 est CN, R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} et R_{12} sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et R_{13} est haloalkyle.

3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle le composé de formule (I) est le :
1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃phényle]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé (B) est un composé mimant les hormones juvéniles, notamment :

30 azadirachtin
diofenolan
fenoxycarb
hydroprene
kinoprene
35 methoprene

pyriproxyfene
 tetrahydroazadirachtin
 et le 4-chloro-2-(2-chloro-2-méthylpropyl)-5-(6-iodo-3-pyridylméthoxy)pyridizine-3(2H)-one
 5 ou un inhibiteur de la synthèse de la chitine, notamment
 : chlorfluazuron
 cyromazine
 diflubenzuron
 fluazuron
 10 flucycloxuron
 flufenoxuron
 hexaflumuron
 lufenuron
 tebufenozide
 15 teflubenzuron
 triflumuron
 le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phénylurée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)phénylurée, le
 20 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)-phénylurée.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le composé de type IGR est choisi parmi les méthoprènes, pyriproxyfènes, lufénuron,
 25 hydroprène, cryromazine, et le 1-(2,6-difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-4(trifluorométhyl)phénylurée.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les proportions, en poids, de composés (A) de formule (I) et de composés de type (B)
 30 sont comprises entre 80/20 et 20/80.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le véhicule fluide et la concentration des composés (A) et (B) sont adaptés à une application cutanée locale ponctuelle.

35 8. Composition selon l'une des revendications

R_3 est alkyle ou haloalkyle

R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, alkyle, haloalkyle ou OR_8 ou un radical $-N=C(R_9)$ (R_{10})

5 R_5 et R_6 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, $C(O)$ alkyle, $S(O)_r-CF_3$; ou R_5 et R_6 peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre

10 R_7 représente un radical alkyle ou haloalkyle

R_8 représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène

R_9 représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène

15 R_{10} représente un groupe phényl ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, S-alkyle, cyano, ou alkyle

20 R_{11} et R_{12} représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène

R_{13} représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5

m , n , q , r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2

25 X représente un atome d'azote trivalent ou un radical $C-R_{12}$, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique

sous réserve que, lorsque R_1 est méthyle, alors R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et X est N,

30 et d'autre part, d'au moins un composé (B), de type IGR (régulateur de croissance d'insectes).

Une classe préférée de composés de formule (I) est constituée par les composés tels que R_1 est CN, R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} et R_{12} sont indépendam-

35

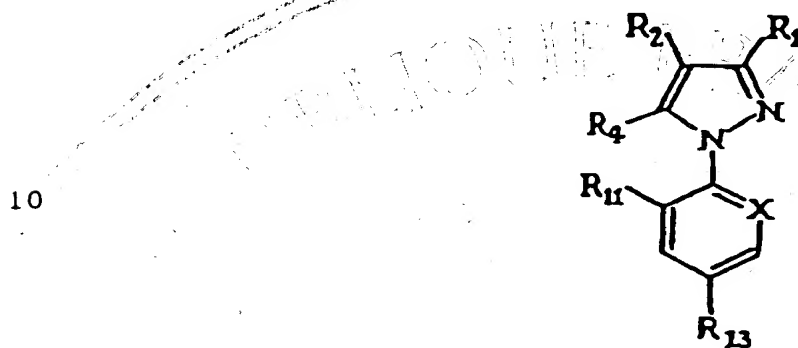
1 à 7, caractérisée en ce qu'elle est dosée de 0,1 à 40 mg/kg de composé (A) et de 0,1 à 40 mg/kg de composé (B).

5 9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est dosée de 1 à 20 mg/kg, notamment de 2 à 10 mg/kg de composé (A) et de 1 à 30 mg/kg, notamment 2 à 20 mg/kg de composé (B).

10 10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est réalisée sous forme d'ensemble réunissant, séparément, dans un même emballage, au moins un récipient contenant un composé (A) et au moins un récipient de composé (B), et une notice spécifiant que les récipients sont à utiliser en alternance avec un intervalle, notamment d'un mois.

REVENDICATIONS

1. Composition contre les puces des petits mammifères, et notamment les chiens et les chats, caractérisée en ce qu'elle comporte, d'une part, au moins
 5 un composé (A) appartenant à la formule (I),



(I)

15 dans laquelle :

R₁ est CN ou méthyle ;

R₂ est S(O)_nR₃ ;

R₃ est alkyle ou haloalkyle ;

20 R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, alkyle, haloalkyle ou OR₈ ou un radical -N=C(R₉) (R₁₀) ;

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, C(O)alkyle, S(O)_r-CF₃ ; ou R₅ et R₆ peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux
 25 hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre ;

R₇ représente un radical alkyle ou haloalkyle ;

30 R₈ représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène ;

R₉ représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène ;

35 R₁₀ représente un groupe phényl ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome